

## PORAZDELITVENI KOEFICIENT

### Hidrofobne fragmentne konstante (f)

Preglednica 1. Konstante, katerih vrednost ni odvisna od mesta, kamor je vezan fragment

SKUPINA		f
fenil	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1.902
fenilen	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1.697
	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	1.493
	C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	1.288
	C <sub>6</sub> H <sub>1</sub>	1.084
fenilni obroč	C <sub>6</sub>	0.880
metil	CH <sub>3</sub>	0.724
metilen	CH <sub>2</sub>	0.519
	CH	0.314
ogljik	C	0.110
običajni H	H	0.204
H na el. neg. skupini	H*	0.424
vinil	CH <sub>2</sub> =CH	0.834
etinil	C≡CH	0.425
naftil	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	3.190
kinonil	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	-0.020
naftokinonil	C <sub>10</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	1.486
imidazolil	C <sub>3</sub> H <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	-0.046
pirolil	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> N	0.615
piridil	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	0.534
barbituril	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	-1.500
furil	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	1.086
tienil	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	1.613
fenotiazinil	C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> NS	3.665
feniloksifenil	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4.026
antrakinonil	C <sub>14</sub> H <sub>7</sub> O <sub>2</sub>	3.211

$$C_M = 0.219$$

**Farmacevtska kemija III**  
**Vaje in seminarji: Dodatne vsebine za razumevanje**

**Preglednica 2.** Konstante, katerih vrednost je odvisne od mesta, kamor je vezan fragment

alkil-f	skupina	aril-f
- 0.942	-COOH	- 0.066
- 1.200	-COO	- 0.543
- 4.967	-COO <sup>-</sup>	- 4.091
- 1.633	-CO	- 0.976
- 0.990	-COH	- 0.333
- 2.11	-CONH <sub>2</sub>	- 1.135
- 2.435	-CONH	- 1.559
- 2.859	-CON	- 1.983
- 3.348	-CONHNH	- 2.253
- 1.602	-CONHCONH <sub>2</sub>	-----
-----	-CH=CH-COO	- 0.132
-----	-CH=CH-COH	- 0.141
-----	-CH=CH-CO	- 0.565
- 1.448	-OH	- 0.353
- 1.545	-O	- 0.450
- 0.821	-OCH <sub>3</sub>	0.274
-----	-OOC	- 0.981
- 1.044	-OCH <sub>2</sub> COOH	-0.606
- 1.405	-OOCNH <sub>2</sub>	-0.967
- 1.829	-OOCNH	-1.931
- 1.340	-NH <sub>2</sub>	-0.902
- 1.814	-NH	-0.938
- 2.074	-N	-0.979
-----	-NHCO	-1.340
- 1.860	-NHCONH <sub>2</sub>	-0.984
- 2.284	-NHCONH	-1.408
- 2.708	=NCONH <sub>2</sub>	-----
- 3.132	=NCONH	-----
- 2.85	-NHNHCONH <sub>2</sub>	-----
- 2.063	-NNO	-----
- 0.915	-NO <sub>2</sub>	-0.039
-----	-NHCOO	-0.734
- 0.046	-SH	0.611
- 0.558	-S	0.099
0.32	-S-S	-----
0.166	-SCH <sub>3</sub>	0.823
- 2.79	-SO	-2.13
- 2.83	-SO <sub>2</sub>	-2.07
-----	-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-1.440
-----	-SO <sub>2</sub> NH	-1.864
-----	-NHSO <sub>2</sub>	-1.645
- 1.409	-NHCSNH <sub>2</sub>	-1.190
- 1.833	-NHCSNH	-1.614
0.258	-Br	1.134
2.417	-CBr <sub>3</sub>	-----

**Farmacevtska kemija III**  
**Vaje in seminarji: Dodatne vsebine za razumevanje**

0.057	-Cl	0.933
1.814	-CCl <sub>3</sub>	-----
- 0.213	-F	0.444
0.347	-CF <sub>3</sub>	1.223
-1.031	-CN	0.155
0.570	-J	1.446

**Preglednica 3.** pKa vrednosti nekaterih učinkovin

SPOJINA	pKa	
	kislina (HA)	konjugirana kislina (HB <sup>+</sup> )
acenokumarol	4,7	-
acetanilid	-	0,5
alprenolol	-	9,63
amantadin	-	10,40
<i>p</i> -aminobenzojska kislina	4,9	2,4
amoksisilin	2,4; 9,6	-
ampicilin	2,53	7,24
aspirin	3,5	-
atropin	-	9,25
barbital	7,91	-
benzokain	-	2,78
betahistin	-	3,5; 9,7
bromazepam	11,0	2,9
bupivakain	-	8,1
difenhidramin	-	9,1
cefazolin	2,10	-
klorambucil	5,8	-
klorpromazin	-	9,3
cimetidin	-	6,80
klindamicin	-	7,45
klofibrat	2,95	-
klonazepam	10,5	1,5
ciklobarbital	7,5	-
dezipramin	-	10,2
diazepam	-	3,4
efedrin	-	9,63
epinefrin	9,9	8,5
ergotamin	-	6,4
etosuksimid	9,3	-
etilbiskumacetat	3,1	-
flumizol	10,7	-
flunitrazepam	-	1,8
fluorouracil	8,0; 13,0	-
furosemid	3,9	-
gentamicin	-	8,2
glutetimid	4,52	-
gliburid	5,3	-
ibuprofen	5,2	-
imipramin	-	9,5
indometacin	4,5	-
izoniazid	-	2,0; 3,85

**Farmacevtska kemija III**  
**Vaje in seminarji: Dodatne vsebine za razumevanje**

Izoprenalin (izoproterenol)	-	8,57
lidokain	-	7,86
linkomicin	-	7,5
metadon	-	8,25
nalokson	-	7,94
neostigmin	-	12,0
nikotinamid	-	3,35
oksazepam	11,1	1,8
penicilin G	2,76	-
fenobarbital	7,41	-
fentolamin	-	7,7
fenitoin	8,33	-
pilokarpin	-	1,63; 7,05
praktolol	-	9,5
prokainamid	-	9,24
propoksikain	-	8,6
propranolol	-	9,45
salicilamid	8,2	-
sotalol	8,3	9,8
tiopental	7,45	-
tiouracil	7,46	-
tolazolin	-	10,3
tolbutamid	5,43	-
trimetoprim	-	7,2
vinkristin	-	5,0
varfarin	5,05	-

**Preglednica 4.** Vrednosti pH za telesne tekočine

<b>TELESNA TEKOČINA</b>	<b>pH</b>
arterijska kri, solze	7,4
venska kri	7,39
mleko	7,00
slina	6,4
urin /ženski/	5,8
urin /moški/	5,7
želodčni sok	1,5
duodenum	5,5
ileum	8,0
mišica	6,0

**Farmaceutska kemija III**  
**Vaje in seminarji: Dodatne vsebine za razumevanje**

---

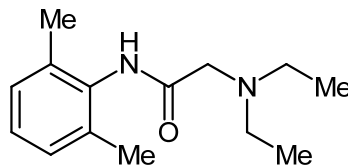
**7.2. Tipi nalog**

- 7.2.1. Izračunajte  $\log P$  (ali  $P$ ) za spojino!
- 7.2.2. Primerjajte porazdelitvene koeficiente ( $P$ ) pri danih spojinah!
- 7.2.3. Izračunajte  $P$  in  $P_{\text{navidezni}}$  za dano učinkovino (kislina ali baza) pri danih  $pK_a$  in  $pH$  vrednostih!
- 7.2.4. Izračunajte spremembo  $P$  pri dani metabolični spremembi spojine ali pri kemični derivatizaciji!
- 7.2.5. Izračunajte spremembo  $P$  za šibko kislino/bazo pri dani spremembi  $pH$ !
- 7.2.6. Izračunajte spremembo  $P$  za derivatizacijo šibke kisline/baze in pri dani spremembi  $pH$ !
- 7.2.7. Izračunaj koncentracijo učinkovine v vodni/membranski fazi pri danem  $pH$  in parametrih sistema!
- 7.2.8. Izračunajte spremembo koncentracije učinkovine v vodni/membranski fazi pri dani metabolični spremembi, kemični derivatizaciji ali spremembi  $pH$ !

**7.3. Primeri nalog**

7.3.1. *Izračunajte za lidokain ( $pK_a = 7.86$ ):*

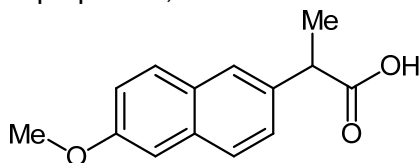
- a)  $\log P$  in pojasnite razliko med izračunano in eksperimentalno določeno vrednostjo porazdelitvenega koeficienta ( $\log P_{\text{ex}} = 2.20$ ),  $\log P(\text{ChemOffi}) = 2.41$
- b) razmerje med navideznim in pravim porazdelitvenim koeficientom pri  $pH = 7.4$ ,
- c) spremembo navideznega porazdelitvenega koeficienta pri spremembi  $pH$  od  $7.4$  na  $7.3$ ,
- č) spremembo porazdelitvenega koeficienta med lidokainom in njegovim 4-hidroksi derivatom.



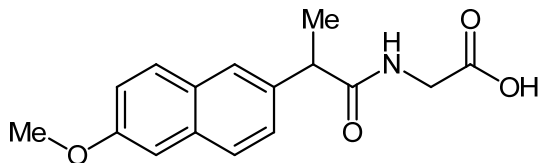
Lidokain

7.3.2. *Izračunajte za naproksen ( $pK_a = 4.15$ ,  $\log P_{\text{ex}} = 3.18$ ).*

- a)  $P$  in  $\log P$  /odg.:  $\log P = 3.36$ /,
- b) navidezni porazdelitveni koeficient pri  $pH = 7.4$  in pri  $pH = 1.5$ ,
- c) spremembo navideznega porazdelitvenega koeficienta pri spremembi  $pH$  od  $7.4$  na  $5.8$ ,
- č) spremembo porazdelitvenega koeficienta med naproksenom in 6-hidroksi derivatom,
- d) porazdelitveni koeficient za metilni /odg.:  $\log P = 3.82$ / ter za metoksimetilni ester /odg.:  $\log P = 3.66$ /,
- e)  $\log P$  /odg.:  $\log P = 2.31$ / in navidezni porazdelitveni koeficient pri derivatu A s  $pK_a = 4.25$  pri  $pH = 5.8$ .



naproksen / (ChemOffice)  $\log P = 2.97$  /



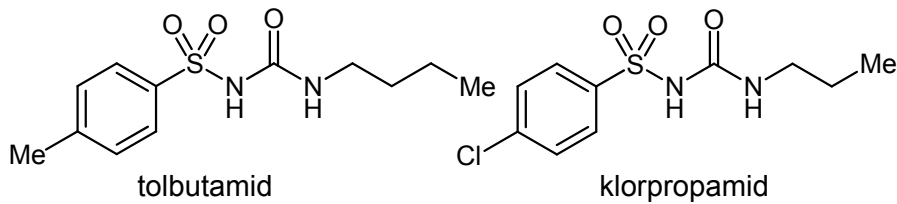
derivat A

7.3.3. *Primerjajte:*

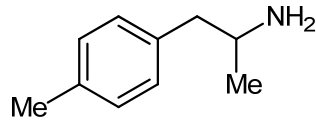
- a) porazdelitvena koeficienta /odg.:  $P_T/P_{Cl} = 2.04$ / in
- b) navidezna porazdelitvena koeficienta /odg.:  $P'_T/P'_{Cl} = 8.64$ / pri  $pH = 7.39$  za tolbutamid ( $pK_a = 5.43$ ) in klorpropamida ( $pK_a = 4.80$ ).

**Farmacevtska kemija III**  
**Vaje in seminarji: Dodatne vsebine za razumevanje**

---



7.3.4. Za naslednjo spojino s  $pK_a = 9,94$  izračunajte:

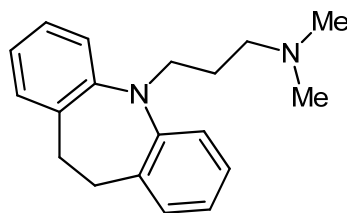


- a)  $\log P$  /odg.:  $\log P = 2.63$ , (ChemOffice)/ $\log P = 2.16$ /,
- b) navidezni porazdelitveni koeficient pri  $pH = 6,00$ ,
- c) spremembo navideznega porazdelitvenega koeficienta pri spremembi  $pH$  za 1,
- č) spremembo porazdelitvenega koeficienta pri pretvorbi v N-acetil derivat.

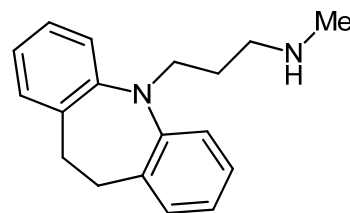
7.3.5. Izračunajte spremembo koncentracije fenobarbitona ( $\log P = 1,47$ ;  $pK_a = 7,41$ ; v 1 ml je 0,02 mg učinkovine) v krvi v vodni (membranski) fazi pri spremembi  $pH$  od 7,4 do 7,38 /odg.: v membranski fazi je 1.002 krat več fenobarbitona pri  $pH = 7.38$ !

7.3.6. Izračunajte za imipramin (A:  $pK_a = 9,50$ ) in desipramin (B:  $pK_a = 10,2$ )

- a)  $\log P$  za A /odg.:  $\log P_A = 4.67$ / ter za B; primerjajte obe vrednosti,
- b) navidezni porazdelitveni koeficient za A in za B; primerjajte obe vrednosti pri  $pH = 7,4$ ,
- c) spremembo navideznega porazdelitvenega koeficienta pri spremembi A v B in pri spremembi  $pH$  od 7,4 na 6,8!



A: imipramin



B: desipramin

7.3.7. Primerjajte lipofilnosti haloperidola ( $pK_a = 8,3$ ;  $\log P_{ex} = 3.36$ , (HC)/ $\log P = 3.38$ ) in njegovega estra z dekanjsko kislino! /odg.: ester je 133000-krat lipofilnejši od alkohola)

**LITERATURA:**

1. Rekker, R. F., Mannhold, R.: Calculation of Drug Lipophilicity The Hydrophobic Fragmental Constant Approach/. VCH, Weinheim, New York, Basel, Cambridge, 1992.
2. Pharmacochemistry Library, Vol. 1.: The Hydrophobic Fragmental Constants, Rekker R. E., Elsevier Sci. Publishing Co., Amsterdam, Oxford, New York, 1977.
3. Principles of Medicinal Chemistry, 6<sup>th</sup> ed., eds. Foye, W. O., Lemke, T. L., Williams D, A., Lea &Febiger Book, Williams&Wilkins, Baltimore 2008, 1343-1354.